

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aripiprazole ratiopharm 5 mg tabletti
Aripiprazole ratiopharm 10 mg tabletti
Aripiprazole ratiopharm 15 mg tabletti
Aripiprazole ratiopharm 30 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen tabletti sisältää 5 mg aripipratsolia.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosi 29,5 mg/tabletti.

Jokainen tabletti sisältää 10 mg aripipratsolia.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosi 59,0 mg/tabletti.

Jokainen tabletti sisältää 15 mg aripipratsolia.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosi 88,5 mg/tabletti.

Jokainen tabletti sisältää 30 mg aripipratsolia.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosi 177,0 mg/tabletti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

5 mg

Vaalean keltainen, pyöreä, litteä viistoreunainen tabletti, jossa on merkintä ”5” yhdellä puolella ja sen toinen puoli on sileä. Halkaisija on 5 mm.

10 mg

Pinkki tai vaaleanpunainen, soikea tabletti, jossa on merkintä ”10” yhdellä puolella ja jakoura toisella puolella. Mitat ovat 8,1 mm x 4,5 mm.
Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

15 mg

Vaalean keltainen, pyöreä, litteä viistoreunainen tabletti, jossa on merkintä ”15” yhdellä puolella ja jakoura toisella puolella. Halkaisija on 7,1 mm.
Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

30 mg

Pinkki tai vaaleanpunainen pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jossa on merkintä ”30” yhdellä puolella ja jakoura toisella puolella. Halkaisija on 9 mm.
Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aripiprazole ratiopharm on tarkoitettu skitsofrenian hoitoon aikuisille ja 15-vuotiaille tai sitä vanhemmille nuorille.

Aripiprazole ratiopharm on tarkoitettu tyyppin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön kohtalaisen tai vaikean maniavaiheen hoitoon, ja estämään uutta maniavaihetta aikuisilla, joilla on aiemmin ollut pääasiassa maniavaiheita ja joiden maniavaiheisiin aripipratsolihoito on tehonnut (ks. kohta 5.1).

Aripiprazole ratiopharm on tarkoitettu tyyppin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön kohtalaisen tai vaikean maniavaiheen hoitoon 13-vuotiaille tai sitä vanhemmille nuorille enintään 12 viikon ajan (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Skitsofrenia

Aripipratsolihoidon suositeltu aloitusannos on 10 tai 15 mg/vrk ja ylläpitoannos 15 mg/vrk, joka annetaan kerran päivässä aterioista riippumatta.

Aripipratsoli on tehokas annosalueella 10–30 mg/vrk. 15 mg:n vuorokausiannoksen ylittävien annosten ei ole osoitettu parantavan tehoa, joskin jotkut potilaat saattavat hyötyä suuremmasta annoksesta. Enimmäisvuorokausiannos, jota ei saa ylittää, on 30 mg.

Tyyppin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaiheet:

Aripiprazole ratiopharm-valmisteen suositeltu aloitusannos on 15 mg annettuna kerran päivässä aterioista riippumatta joko yksin tai yhdistettynä muihin hoitoihin (ks. kohta 5.1). Jotkut potilaat saattavat hyötyä suuremmasta annoksesta. Enimmäisvuorokausiannos, jota ei saa ylittää, on 30 mg.

Tyyppin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaiheiden uusiutumisen ehkäiseminen:

Maniavaiheiden uusiutumisen ehkäisemiseksi potilailla, jotka ovat saaneet aripipratsolia joko monoterapiana tai yhdistelmähoitona, hoitoa jatketaan samalla annoksella. Vuorokausiannoksen sovittaminen, mukaan lukien annoksen pienentäminen, pitää harkita potilaan kliinisen tilan mukaan.

Pediatriset potilaat

Skitsofrenia 15-vuotiaille ja sitä vanhemmilla nuorilla

Suosittelu annos aripipratsolia on 10 mg päivässä annettuna kerran vuorokaudessa ruokailuajoista riippumatta. Hoito aloitetaan annoksella 2 mg vuorokaudessa (käyttäen esim. oraaliliuosta) kahden vuorokauden ajan. Annos nostetaan seuraavan kahden vuorokauden ajaksi 5 mg:aan, jotta saavutetaan suositeltu vuorokausiannos 10 mg. Tarvittaessa annoksen suurentaminen tehdään 5 mg:n lisäyksinä ylittämättä 30 mg:n vuorokausiannoksen ylärajaa (ks. kohta 5.1).

Aripipratsoli on tehokas annosvälillä 10–30 mg päivässä. Tehon lisääntymistä vuorokausiannosta 10 mg suuremmilla annoksilla ei ole todistettu, vaikka yksittäiset potilaat saattavat hyötyä suuremmasta annoksesta.

Aripipratsolia ei suositella käytettäväksi alle 15-vuotiaille skitsofreniapotilaille, koska tietoa turvallisuudesta ja tehosta on riittämättömästi (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Tyyppin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaiheet 13-vuotiaille ja sitä vanhemmilla nuorilla:

Suosittelu annos Aripiprazole ratiopharm-valmisteele on 10 mg päivässä annettuna kerran vuorokaudessa ruokailuajoista riippumatta. Hoito aloitetaan annoksella 2 mg vuorokaudessa (esim. käyttäen oraaliliuosta) kahden vuorokauden ajan. Annos nostetaan seuraavan kahden vuorokauden ajaksi 5 mg:aan, jotta saavutetaan suositeltu vuorokausiannos 10 mg. Hoitoa saa jatkaa vain sen aikaa kuin oireiden saaminen hallintaan kestää, kuitenkin enintään 12 viikkoa. Tehon lisääntymistä yli 10 mg:n vuorokausiannoksilla ei ole todistettu. Vuorokausiannokseen 30 mg liittyy merkittävien haittavaikutusten – mukaan lukien ekstrapyramidaalioireisiin liittyvien tapahtumien, uneliaisuuden,

uupumuksen ja painonnousun – ilmaantuvuuden huomattava suureneminen (ks. kohta 4.8). Siksi yli 10 mg:n vuorokausiannoksia saa käyttää vain poikkeustapauksissa ja tiiviissä kliinisessä seurannassa (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1). Aripipratsoliin liittyvien häiritsevien tapahtumien riski on suurentunut nuorilla potilailla. Siksi aripipratsolia ei suositella käytettäväksi alle 13-vuotiaille lapsille (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Autistiseen häiriöön liittyvä ärtyneisyys

Aripipratsolin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Touretten oireyhtymään liittyvät tic-oireet

Aripipratsolin turvallisuutta ja tehoa 6 – 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Erityispotilasryhmät

Maksan vajaatoiminta

Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä eikä kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on liian vähän tutkimustietoa annostussuosituksen antamiseksi. Näissä tapauksissa annostus on sovittava varovaisuutta noudattaen. 30 mg enimmäisvuorokausiannoksen käytössä on kuitenkin noudatettava varovaisuutta, mikäli potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoiminnassa.

Iäkkäät

Aripipratsolin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu 65-vuotiaiden ja sitä vanhempien skitsofreniapotilaiden tai tyyppin I kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien potilaiden maanisten episodien hoidossa. Tähän ikäryhmään kuuluvien potilaiden nuorempia suuremman herkkyyden vuoksi on harkittava tavallista pienempää aloitusannosta kliinisten tekijöiden niin vaatiessa (ks. kohta 4.4).

Sukupuoli

Naispotilaille ei tarvitse käyttää erilaista annostusta kuin miespotilaille (ks. kohta 5.2).

Tupakointi

Aripipratsolin metaboloitumisreitin vuoksi tupakoitsijoiden annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 4.5).

Annoksen muuttaminen yhteisvaikutuksien vuoksi

Jos aripipratsolin kanssa annetaan samanaikaisesti voimakkaita CYP3A4:n tai CYP2D6:n estäjiä, aripipratsoliannosta on pienennettävä. Jos CYP3A4:n tai CYP2D6:n estäjä jätetään pois yhdistelmähoidosta, aripipratsoliannosta on tällöin suurennettava (ks. kohta 4.5).

Jos aripipratsolin kanssa annetaan samanaikaisesti voimakkaita CYP3A4:n induktoreita, aripipratsoliannosta on suurennettava. Jos CYP3A4:n induktori jätetään pois yhdistelmähoidosta, aripipratsoliannos on tällöin pienennettävä suositeltuun annokseen (ks. kohta 4.5).

Antotapa

Tabletit on tarkoitettu suun kautta otettavaksi.

Suussa hajoavia tabletteja tai oraaliliuosta voidaan käyttää tablettien sijasta niille potilaille, joiden on vaikea niellä tabletteja (ks. myös kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Psykoosilääkityksen aikana kliinisen tilan paraneminen saattaa alkaa vasta useiden päivien tai muutaman viikon kuluttua. Potilaan tilaa on seurattava tarkoin koko tämän jakson ajan.

Suisidaalisuus

Itsemurha-ajatukset ja -yritykset ovat yleisiä psykoottisissa sairauksissa ja mielialanhäiriöissä, ja niitä on raportoitu joissakin tapauksissa pian psykoosilääkityksen aloittamisen tai lääkkeen vaihtamisen jälkeen, myös aripipratsoliin hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Potilaita, joilla itsemurhavaara on suuri, on seurattava tarkoin psykoosilääkityksen aikana.

Kardiovaskulaarihaitat

Aripipratsolia tulee käyttää varoen potilaille, joilla on kardiovaskulaarisairaus (sydäninfarkti tai iskeeminen sydänsairaus, sydämen vajaatoiminta tai johtumishäiriöitä), aivoverenkierron sairaus, hypotensioon altistava tila (kuivuminen, hypovolemia ja verenpainetta laskevien lääkevalmisteiden käyttö) tai verenpainetauti, mukaan lukien maligni hypertensio.

Laskimoperäisiä tromboemboliatapauksia (VTE) on raportoitu antipsykoottihoidon yhteydessä. Koska antipsykooteilla hoidetuilla potilailla esiintyy usein VTE:n ei-perinnöllisiä riskitekijöitä, kaikki mahdolliset VTE:n riskitekijät pitää määrittää ennen aripipratsoliin hoidon aloittamista ja hoidon aikana ja ennaltaehkäisevät toimenpiteet on aloitettava.

QT-ajan pidentyminen

Aripipratsolin kliinisissä tutkimuksissa QT-ajan pitenemisen insidenssi oli verrattavissa plaseboon. Aripipratsolia tulee käyttää varoen potilaille, joiden suvussa on esiintynyt QT-ajan pitenemistä (ks. kohta 4.8).

Tardiivi dyskinesia

Valmisteen enintään vuoden kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa kiireellistä hoitoa vaativa dyskinesia oli melko harvinainen aripipratsoliin hoidon aikana. Jos aripipratsoliin hoidon aikana ilmaantuu tardiivin dyskinesian oireita ja löydöksiä, on harkittava annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä (ks. kohta 4.8). Nämä oireet voivat vaikeutua tilapäisesti tai jopa ilmaantua hoidon keskeyttämisen jälkeen.

Muut ekstrapyramidaalioireet

Pediatrisille potilaille tehdyissä aripipratsolin kliinisissä tutkimuksissa on havaittu akatisiaa ja parkinsonismia. Jos aripipratsolia käyttävälle potilaalle ilmaantuu ekstrapyramidaalioireita ja -löydöksiä, on harkittava annoksen pienentämistä ja potilaan tiivistä kliinistä seurantaa.

Maligni neuroleptioireyhtymä (neuroleptic malignant syndrome, NMS)

Maligni neuroleptioireyhtymä on psykoosilääkkeiden käyttöön liittyvä oireyhtymä, joka voi johtaa kuolemaan. Kliinisissä tutkimuksissa maligni neuroleptioireyhtymä oli harvinainen aripipratsoliin hoidon yhteydessä. Malignin neuroleptioireyhtymän kliinisiä ilmenemismuotoja ovat kumeilu, lihasjäykkyys, psyykkisen tilan muutokset ja autonomisen hermoston epätasapainoon viittaavat oireet (epäsäännöllinen pulssi tai verenpaine, takykardia, runsas hikoilu ja sydämen rytmihäiriöt). Muita oireita voivat olla kohonnut kreatiiniinikinaasiarvo, myoglobiuria (rabdomyolyyysi) ja akuutti munuaisten vajaatoiminta. Myös maligniin neuroleptioireyhtymään liittymätöntä kreatiiniinikinaasiarvon nousua ja rabdomyolyyysiä on esiintynyt. Jos potilaalle kehittyy maligniin neuroleptioireyhtymään viittaavia oireita tai jos hänellä esiintyy selittämätöntä korkeaa kuumetta, johon ei liity muita

neuroleptioireyhtymän kliinisiä ilmenemismuotoja, kaikkien psykoosilääkkeiden, myös aripipratsolin, ottaminen on keskeytettävä.

Kouristuskohtaus

Kliinisissä tutkimuksissa kouristuskohtaukset olivat melko harvinaisia aripipratsolihoiton yhteydessä. Aripipratsolia on siksi annettava varoen potilaille, joilla on aikaisemmin esiintynyt kouristuskohtauksia tai joilla on jokin kouristuskohtauksia aiheuttava sairaus (ks. kohta 4.8).

Läkkäät dementiaan liittyvää psykoosia sairastavat potilaat

Lisääntynyt kuolleisuus

Kolmessa lumekontrolloidussa aripipratsolitutkimuksessa potilailla, joilla oli Alzheimerin tautiin liittyvä psykoosi, aripipratsolihoitoa saaneilla potilailla esiintyi lisääntynyttä kuolleisuutta lumehoitoon verrattuna (n = 938; potilaiden keski-ikä 82,4 vuotta; vaihteluväli 56–99 vuotta). Aripipratsolihoitoa saaneilla potilailla kuolleisuus oli 3,5 % ja lumehoidetuilla potilailla 1,7 %. Vaikkakin kuolinsyyt olivat vaihtelevia, suurin osa oli joko kardiovaskulaariperäisiä (esim. sydämen vajaatoiminta, äkkikuolema) tai infektioperäisiä (esim. keuhkokuume) (ks. kohta 4.8).

Aivoverenkiertoon kohdistuvat haittavaikutukset

Yllä mainituissa tutkimuksissa esiintyi aivoverenkiertoon liittyviä haittavaikutuksia (kuten aivohalvaus, TIA), joista osa kuolemaan johtaneita (potilaiden keski-ikä 84 vuotta; vaihteluväli 78–88 vuotta). Kaikkiaan 1,3 %:lla aripipratsolihoitoa saaneista potilaista ja 0,6 %:lla lumehoidetuista potilaista havaittiin aivoverenkiertoon liittyviä haittavaikutuksia. Ero ei ole tilastollisesti merkitsevä. Kuitenkin tutkimuksessa, jossa aripipratsoliannos oli vakioitu, havaittiin merkittävä annos-vaikutussuhde aivoverenkiertoon liittyvien haittavaikutusten osalta (ks. kohta 4.8).

Aripipratsolia ei ole indisoitu sellaisten potilaiden hoitoon, joilla on dementiaan liittyvä psykoosi.

Hyperglykemia ja diabetes

Toisen polven psykoosilääkkeiden, myös aripipratsolin käytön yhteydessä on esiintynyt hyperglykemiaa, joka on joskus ollut merkittävää ja siihen on liittynyt ketoasidoosi, hyperosmolaarinen kooma tai kuolema. Vaikeisiin komplikaatioihin liittyviä altistavia riskitekijöitä ovat mm. ylipaino ja suvussa esiintyvä diabetes. Kliinisissä tutkimuksissa aripipratsolia saaneilla potilailla ei ole esiintynyt merkittävästi enemmän hyperglykemiaan liittyviä haittavaikutuksia (mukaan lukien diabetes) tai poikkeavia glukoosiarvoja kuin lumelääkkeellä. Tarkkoja arvioita hyperglykemiaan liittyvien haittavaikutusten riskistä aripipratsolihoiton tai muiden toisen polven psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä ei ole ja siten suora vertailu ei ole mahdollista. Myös aripipratsolihoiton, kuten muunkin psykoosilääkehoidon, yhteydessä tulee seurata hyperglykemian oireita (kuten polydipsia, polyuria, polyfagia ja heikotus). Diabetesta sairastavien potilaiden tai potilaiden, joilla on diabeteksen riskitekijöitä, glukoosiarvoja tulee seurata säännöllisesti (ks. kohta 4.8).

Yliherkkyys

Aripipratsolin käyttöön voi liittyä yliherkkyysreaktioita, jotka ilmenevät allergisina oireina (ks. kohta 4.8).

Painonnousu

Muista sairauksista, antipsykoottisesta lääkityksestä ja huonosti hallituista elämäntavoista johtuva painonnousu on yleistä skitsofreniaa ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniaivaihetta sairastavilla potilailla ja se voi johtaa vaikeisiin komplikaatioihin. Painonnousua on esiintynyt aripipratsolihoiton yhteydessä valmisteen markkinoillaolon aikana. Kun painonnousua on esiintynyt, tämä on yleensä ollut potilailla, joilla on merkittäviä riskitekijöitä, kuten diabetes, kilpirauhasen toiminnanhäiriö tai aivolisäkkeen adenooma. Aripipratsoli ei aiheuttanut kliinisesti merkittävää painonnousua aikuisille kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.1). Kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastaneita nuoria, aripipratsoliin osoitettiin liittyvän painonnousua 4 hoitoviikon jälkeen. Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavia nuoria on tarkkailtava painonnousun suhteen. Jos painonnousu on kliinisesti merkittävää, on harkittava annoksen pienentämistä (ks. kohta 4.8).

Dysfagia

Ruokatorven motiliteettihäiriöitä ja aspiraatiota on esiintynyt psykoosilääkkeiden, myös aripipratsolin, käytön yhteydessä. Aripipratsolia tulee käyttää varoen potilaille, joilla on riski aspiraatiopneumoniaan.

Pelihimo ja muut impulssikontrollin häiriöt

Potilailla saattaa aripipratsolihoitoa aikana ilmetä alentunutta impulssikontrollia, erityisesti pelihimoa, ja kyvyttömyyttä hallita näitä impulsseja. Muita ilmoitettuja impulssikontrollin ongelmia ovat lisääntyneet seksuaaliset tarpeet, pakonomainen ostelu, ahmiminen ja pakonomainen syöminen sekä muu impulsiivinen ja pakonomainen käyttäytyminen. Lääkettä määräävien on tärkeä kysyä potilailta tai heidän hoitajiltaan erityisesti alkaneesta tai pahentuneesta pelihimosta, seksuaalisista tarpeista, pakonomaisesta ostelusta, ahmimisesta tai pakonomaisesta syömisestä tai muista impulssikontrollin ongelmista aripipratsolihoitoa aikana. On huomattava, että impulssikontrollin häiriöihin viittaavat oireet saattavat liittyä perustautiin; joissakin tapauksissa näiden oireiden on kuitenkin ilmoitettu lakanneen, kun lääkennosta on pienennetty tai kun lääkitys on lopetettu. Impulssikontrollihäiriöistä saattaa aiheutua potilaalle ja muille ihmisille haittaa, jos niitä ei tunnusteta. Annoksen pienentämistä tai lääkityksen lopettamista on harkittava, jos potilaalle kehittyy impulssikontrollin häiriöihin viittaavia oireita aripipratsolihoitoa aikana (ks. kohta 4.8).

Samanaikainen tarkkaavuus- ja ylivilkkaushäiriö (ADHD)

Vaikka tyyppi I kaksisuuntainen mielialahäiriö ja ADHD esiintyvät usein samaan aikaan, saatavilla on vain vähän tietoja aripipratsolin ja stimulanttien samanaikaisesta käytön turvallisuudesta. Siksi näiden lääkkeiden samanaikaisessa annossa on noudatettava äärimmäistä varovaisuutta.

Apuaineet

- Laktoosi
Tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.
- Natrium
Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Aripipratsoli saattaa tehostaa eräiden verenpainelääkkeiden vaikutusta α_1 -adrenergisia reseptoreja salpaavan vaikutuksensa vuoksi.

Aripipratsolin primaaristen keskushermostovaikutusten vuoksi varovaisuutta on noudatettava, kun aripipratsolia otetaan yhdessä alkoholin tai muiden sellaisten keskushermostoon vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa, jotka aiheuttavat samanlaisia haittavaikutuksia, kuten sedaatiota (ks. kohta 4.8).

Varovaisuutta tulee noudattaa, jos aripipratsolia annetaan yhdessä QT-aikaan tai elektrolyyttitasapainoon vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa.

Muiden lääkkeiden mahdollinen vaikutus aripipratsoliin

Mahahapon erityistä estävä H_2 -reseptorien salpaaja, famotidiini, hidastaa aripipratsolin imeytymistä, mutta tämän vaikutuksen ei katsottu olevan kliinisesti merkittävä.

Aripipratsoli metaboloituu monia eri teitä CYP2D6- ja CYP3A4-entsyymien mutta ei CYP1A-entsyymien välityksellä. Tupakoivien potilaiden annostusta ei siten tarvitse muuttaa.

Kinidiini ja muut CYP2D6:n estäjät

Terveillä koehenkilöillä tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa voimakas CYP2D6-entsyymien estäjä

(kinidiini) suurensi aripipratsolin AUC-arvoa 107 %, mutta C_{\max} -arvo pysyi muuttumattomana. Aktiivisen metaboliitin, dehydroaripipratsolin, AUC pieneni 32 % ja C_{\max} 47 %. Jos aripipratsolia annetaan yhdessä kinidiinin kanssa, potilaalle määrätty annos tulisi pienentää noin puoleen. Muilla CYP2D6-entsyymien voimakkailla estäjillä, kuten fluoksetiinilla ja paroksetiinilla, voidaan odottaa olevan samanlaisia vaikutuksia, joten annosta tulisi pienentää vastaavalla tavalla.

Ketokonatsoli ja muut CYP3A4:n estäjät

Terveillä koehenkilöillä tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa voimakas CYP3A4:n estäjä (ketokonatsoli) suurensi aripipratsolin AUC-arvoa 63 % ja C_{\max} -arvoa 37 %. Dehydroaripipratsolin AUC suureni 77 % ja C_{\max} 43 %. Hitailla CYP2D6-metaboloijilla voimakkaiden CYP3A4:n estäjien samanaikainen käyttö voi johtaa suurempiin aripipratsolin pitoisuuksiin plasmassa nopeisiin CYP2D6-metaboloijiin verrattuna. Harkittaessa ketokonatsolin tai muiden voimakkaiden CYP3A4:n estäjien yhteiskäyttöä aripipratsolin kanssa hoidon mahdollisen hyödyn tulisi olla suurempi kuin potilaalle mahdollisesti aiheutuvat vaarat. Jos ketokonatsolia annetaan samanaikaisesti aripipratsolin kanssa, potilaalle määrätty aripipratsoliannos on pienennettävä noin puoleen. Muilla voimakkailla CYP3A4:n estäjillä, kuten itrakonatsolilla ja HIV-proteasain estäjillä, voidaan odottaa olevan samanlaisia vaikutuksia, joten annosta tulisi pienentää vastaavalla tavalla (ks. kohta 4.2).

Kun CYP2D6:n tai CYP3A4:n estäjien käyttö lopetetaan, aripipratsoliannos on nostettava takaisin yhdistelmähoidon aloittamista edeltäneelle tasolle.

Kun aripipratsolia annetaan samanaikaisesti heikkojen CYP3A4:n estäjien kanssa (esim. diltiatseemi) tai heikkojen CYP2D6:n estäjien kanssa (esim. essitalopraami), voidaan olettaa aripipratsolipitoisuuden plasmassa nousevan jonkin verran.

Karbamatsepiini ja muut CYP3A4:n induktorit

Kun voimakasta CYP3A4:n induktoria, karbamatsepiinia, annettiin samanaikaisesti oraalisen aripipratsolin kanssa potilaille, joilla oli skitsofrenia tai skitsoaffektiivinen häiriö, aripipratsolin C_{\max} -arvon geometrinen keskiarvo oli 68 % pienempi ja AUC-arvon geometrinen keskiarvo 73% pienempi kuin annettaessa aripipratsolia (30 mg) yksinään. Vastaavasti dehydroaripipratsolin C_{\max} -arvon geometrinen keskiarvo oli 69 % pienempi ja AUC:n geometrinen keskiarvo 71 % pienempi karbamatsepiinin jälkeen kuin annettaessa aripipratsolia yksinään.

Jos karbamatsepiinia annetaan samanaikaisesti aripipratsolin kanssa, aripipratsoliannos on kaksinkertaistettava. Kun aripipratsolia annetaan samanaikaisesti muiden CYP3A4:n induktorien (kuten rifampisiinin, rifabutiinin, fenytoiinin, fenobarbitaalin, primidonin, efavirentsin, nevirapiinin ja mäkikuisman) kanssa, vaikutusten voidaan odottaa olevan samanlaisia, joten annosta tulisi suurentaa vastaavalla tavalla. Kun voimakkaiden CYP3A4:n induktorien käyttö lopetetaan, aripipratsoliannos on pienennettävä suositeltuun annokseen.

Valproaatti ja litium

Aripipratsolin pitoisuus ei muuttunut kliinisesti merkitsevästi, kun sitä annettiin yhtä aikaa valproaatin tai litiumin kanssa. Näin ollen annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun valproaattia tai litiumia annetaan yhdessä aripipratsolin kanssa.

Aripipratsolin mahdolliset vaikutukset muihin lääkkeisiin

Kliinisissä tutkimuksissa 10–30 mg/vrk aripipratsoliannosten ei havaittu vaikuttavan merkitsevästi seuraavien CYP-entsyymien substraattien metaboliaan: CYP2D6 (deksstrometorfaani/3-metoksimorfinaani -suhde), CYP2C9 (varfariini), CYP2C19 (omepratsoli) ja CYP3A4 (deksstrometorfaani). Aripipratsolin ja dehydroaripipratsolin ei myöskään havaittu muuttavan CYP1A2-välitteistä metaboliaa *in vitro*. Aripipratsoli ei siis todennäköisesti aiheuta näiden entsyymien välittämiä kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Valproaatin, litiumin tai lamotrigiinin pitoisuus ei muuttunut kliinisesti merkitsevästi, kun aripipratsolia annettiin yhtä aikaa valproaatin, litiumin tai lamotrigiinin kanssa.

Serotoniinioireyhtymä

Serotoniinioireyhtymää on ilmoitettu esiintyneen aripipratsolia käyttäneillä potilailla, ja sen

mahdollisia merkkejä ja oireita voi ilmetä erityisesti, jos aripipratsolia käytetään samanaikaisesti muiden serotoninergeisten lääkevalmisteiden, kuten SSRI- tai SNRI-lääkkeiden kanssa tai sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään suurentavan aripipratsolipitoisuutta (ks. kohta 4.8).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Aripipratsolista ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia raskauden aikana. Synnyttäviä epämuodostumia on raportoitu, mutta syy-yhteyttä aripipratsoliin ei ole voitu osoittaa. Eläinkokeissa ei voitu sulkea pois mahdollista alkion- tai sikiönkehitykseen kohdistuvaa toksista vaikutusta (ks. kohta 5.3). Potilaita on kehoitettava kertomaan lääkärilleen, mikäli he tulevat raskaaksi tai suunnittelevat raskautta aripipratsolihoitoon aikana. Koska turvallisuustiedot potilaiden hoidosta ovat riittämättömät ja eläimillä tehtyjen lisääntymistoksikologisten tutkimusten tulokset viittaavat mahdolliseen toksisuuteen, tätä valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, paitsi jos odotettu hoidolla saavutettava hyöty on niin suuri, että sikiölle mahdollisesti aiheutuva vaara on selvästi perusteltu.

Psykoosilääkkeille (myös aripipratsolille) kolmannen raskauskolmanneksen aikana altistuneilla vastasyntyneillä on ekstrapyramidaali- ja lääkevieroitusoireiden riski. Oireiden vaikeusaste ja kesto synnytyksen jälkeen voi vaihdella. Näitä vastasyntyneillä esiintyviä oireita voivat olla agitaatio, hypertonia, hypotonia, vapina, uneliaisuus, hengitysvaikeus tai syömishäiriöt. Siksi vastasyntyneiden vointia pitää seurata huolellisesti (ks. kohta 4.8).

Imetys

Aripipratsoli erittyy äidinmaitoon. Rintaruokinnan tai aripipratsolihoitoon keskeyttämisestä pitää tehdä päätös, ottaen huomioon rintaruokinnan hyödyt lapselle ja lääkehoidon hyödyt naiselle.

Hedelmällisyys

Aripipratsoli ei heikentänyt hedelmällisyyttä lisääntymistoksisuustutkimusten perusteella.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Aripipratsolilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, koska hermostoon ja näkökykyyn kohdistuvat vaikutukset, kuten sedaatio, uneliaisuus, pyörtyminen, näön hämärtyminen ja kahtena näkeminen, ovat mahdollisia (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat akatisia ja pahoinvointi, joita kutakin esiintyi useammin kuin 3 prosentilla potilaista, jotka olivat saaneet aripipratsolia oraalisesti.

Haittavaikutustaulukko

Aripipratsolihoitoon liittyvien haittavaikutusten esiintyvyys on taulukoitu alla. Taulukko perustuu kliinisten tutkimusten aikana ja markkinoille tulon jälkeisen käytön myötä ilmoitettuihin haittatapahtumiin.

Kaikki haittavaikutukset on lueteltu elinluokan ja esiintyvyyden mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Markkinoille tulon jälkeisen käytön myötä ilmoitettujen haittavaikutusten esiintyvyyttä ei voida määrittellä, koska ne ovat peräisin spontaaneista ilmoituksista. Siksi näiden haittatapahtumien esiintyvyydeksi on määritetty ”tuntematon”.

	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos			Leukopenia Neutropenia Trombosytopenia
Immuuni-järjestelmä			Allerginen reaktio (esim. anafylaktinen reaktio, angioedeema mukaan lukien kielen turvotus, kieliedeema, kasvoedeema, kutina tai urtikaria)
Umpieritys		Hyperprolaktinemia	Diabeettinen hyperosmolaarinen kooma Diabeettinen ketoasidoosi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Diabetes	Hyperglykemia	Hyponatremia Anoreksia Painonlasku Painonnousu
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus Ahdistuneisuus Rauhattomuus	Masennus Hyperseksuaalisuus	Itsemurhayritykset, itsemurha-ajatukset ja itsemurhan toteuttaminen (ks. kohta 4.4) Pelihimo Impulssikontrollin häiriöt Ahmiminen Pakonomainen ostelu Porioomania Aggressiivisuus Agitaatio Hermostuneisuus
Hermosto	Akatisia Ekstrapyramidaalioireet Vapina Päänsärky Sedaatio Uneliaisuus Huimaus	Tardiivi dyskinesia Dystonia	Maligni neuroleptioireyhtymä (NMS) Grand mal -kohtaus Serotoniinioreyhtymä Puheen häiriöt
Silmät	Näön hämärtyminen	Kahtena näkeminen	
Sydän		Takykardia	Äkkikuolema Kääntyvien kärkein takykardia QT-ajan piteneminen Ventriculaarinen arytmia Sydänpysähdys Bradykardia
Verisuonisto		Ortostaattinen hypotensio	Laskimotromboembolia (myös keuhkoembolia ja syvä laskimotromboosi) Hypertensio Pyörtyminen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Nikotus	Aspiraatiopneumonia Laryngospasmi Orofaryngiaalinen spasmi
Ruoansulatus-	Ummetus		Pankreatiitti

	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
elimistö	Dyspepsia Pahoinvointi Syljen liikaeritys Oksentelu		Dysfagia Ripuli Vatsavaivat Mahavaivat
Maksa ja sappi			Maksan vajaatoiminta Hepatiitti Keltaisuus Kohonnut alaniiniaminotransferaasi (ALAT) Kohonnut aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) Kohonnut glutamyyliaminiotransferaasi (GT) Kohonnut alkaalinen fosfataasi
Iho ja ihonalainen kudos			Ihottuma Valoherkkyysoireet Alopekia Runsas hikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos			Rabdomyolyyysi Myalgia Jäykkyys
Munuaiset ja virtsatie			Virtsainkontinenssi Virtsauampi
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat			Vastasyntyneen lääkeainevieroitus- oireyhtymä (ks. kohta 4.6)
Sukupuolielimet ja rinnat			Priapismi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsyneisyys		Lämmönsäätelyn häiriö (esim. hypotermia, kuume) Rintakipu Perifeerinen edeema
Tutkimukset			Verensokerin nousu Glykosyloituneen hemoglobiiniarvon nousu Verensokerin vaihtelut Kohonnut kreatiinifosfokinaasi

Valikoitujen häiritsevien vaikutusten kuvaus

Aikuiset

Ekstrapyramidaalioireet

Skitsofrenia – 52 viikon kontrolloidussa pitkäaikaistutkimuksessa aripipratsolihoitoa saaneilla potilailla esiintyi kokonaisuudessaan vähemmän (25,8 %) ekstrapyramidaalioireita, kuten

parkinsonismia, akatisiaa, dystoniaa ja dyskinesiaa, kuin haloperidolia saaneilla potilailla (57,3 %). Lumekontrolloidussa 26 viikon pitkäaikaistutkimuksessa ekstrapyramidaalioireita esiintyi 19 prosentilla aripipratsolia saaneista potilaista ja 13,1 prosentilla lumeryhmän potilaista. Toisessa 26 viikon kontrolloidussa pitkäaikaistutkimuksessa ekstrapyramidaalioireita esiintyi aripipratsolia saaneista potilaista 14,8 prosentilla ja olantsapiinia saaneista 15,1 prosentilla.

Tyyppin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaiheet: 12 viikon kontrolloidussa tutkimuksessa aripipratsolihoitoa saaneilla potilailla ekstrapyramidaalioireita esiintyi 23,5 prosentilla ja haloperidolihoitoa saaneilla potilaista 53,3 prosentilla. Toisessa 12 viikon tutkimuksessa aripipratsolihoitoa saaneista potilaista ekstrapyramidaalioireita esiintyi 26,6 prosentilla ja litium-hoitoa saaneista potilaista 17,6 prosentilla. 26 viikon lumekontrolloidussa ylläpitovaiheen pitkäaikaistutkimuksessa ekstrapyramidaalioireita esiintyi aripipratsolia saaneista potilaista 18,2 prosentilla ja lumeryhmän potilaista 15,7 prosentilla.

Akatisia

Lumekontrolloidussa tutkimuksissa aripipratsolihoitoa saaneilla kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavista potilaista akatisiaa esiintyi 12,1 prosentilla ja lumeryhmän potilaista 3,2 prosentilla. Aripipratsolihoitoa saaneilla skitsofreniapotilailla akatisiaa esiintyi 6,2 prosentilla ja lumeryhmän potilailla 3,0 prosentilla.

Dystonia

Luokkavaikutus - Dystonian oireita, pitkittyneitä epänormaaleja lihasryhmien supistuksia, saattaa esiintyä niille herkällä yksilöllä muutamien ensimmäisten hoitopäivien aikana. Dystonian oireisiin kuuluvat: niskalihasten spasmit, jotka joskus etenevät kurkun kireydeksi, nielemisvaikeudet, hengitysvaikeudet ja/tai kielen eteentyntyminen (protruusio). Vaikka nämä oireet voivat esiintyä pienillä annoksilla, esiintyvät ne kuitenkin useammin ja vakavampina silloin, kun käytetään teholtaan voimakkaampia tai suuremmilla annoksilla käytettäviä ensimmäisen polven antipsykootteja. Lisääntynyt akuutin dystonian riski on havaittu miehillä ja nuoremmilla ikäryhmillä.

Prolaktiini

Hyväksytyt käyttöaiheet koskevista kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisissä raporteissa on aripipratsolin käytössä havaittu sekä perustasoon verrattuna korkeampia että matalampia seerumin prolaktiinitasoja (kohta 5.1).

Laboratorioarvot

Lumevalmisteen ja aripipratsolin välillä ei havaittu lääketieteellisesti merkittäviä eroja niiden potilaiden prosentuaalisissa osuuksissa, joilla esiintyi mahdollisesti kliinisesti merkitseviä muutoksia rutiininaisesti määritetyissä laboratorio- tai rasva-ainearvoissa (ks. kohta 5.1). Kreatiinikinaasiarvon (CK) nousua, joka oli yleensä ohimenevää ja oireetonta, todettiin 3,5 prosentilla aripipratsolia saaneista potilaista ja 2,0 prosentilla lumeryhmän potilaista.

Pediatriset potilaat

Skitsofrenia 15-vuotiailla ja sitä vanhemmilla nuorilla

Lyhytkestoisessa lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 302 skitsofreniaa sairastavaa nuorta (13–17-vuotiaita), haittavaikutukset olivat frekvenssiltään ja tyybiltään samankaltaisia kuin aikuisilla. Seuraavia haittavaikutuksia raportoitiin kuitenkin useammin aripipratsolia saaneilla nuorilla kuin aripipratsolia saaneilla aikuisilla (ja useammin kuin plaseboa saaneilla): Uneliaisuutta/sedaatiota ja ekstrapyramidaalihäiriötä raportoitiin hyvin yleisesti ($\geq 1/10$) ja suun kuivumista, ruokahalun lisääntymistä sekä ortostaattista hypotensiota raportoitiin yleisesti ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Turvallisuusprofiili 26 viikon laajennetussa avoimessa tutkimuksessa oli samanlainen kuin lyhytkestoisessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa havaittiin.

Pitkäkestoisen, kaksoissokkoutetun lumekontrolloidun tutkimuksen turvallisuusprofiili oli muilta osin

samanlainen, mutta seuraavia reaktioita raportoitiin yleisemmin lapsipotilailla, jotka saivat aripipratsolia kuin niillä lapsipotilailla, jotka saivat lumelääkitystä: Painon laskua, veren insuliinitason nousua, rytmihäiriötä ja leukopeniaa raportoitiin yleisesti ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Kun yhdistettiin tutkimustulokset populaatiosta, jossa oli skitsofreniaa sairastavia 13–17-vuotiaita nuoria, jotka olivat altistuneet aripipratsolille enintään 2 vuotta, matalan seerumin prolaktiinitason insidenssi oli tytöillä 29,5 % (< 3 ng/ml) ja pojilla 48,3 % (< 2 ng/ml). Nuorilla (13-17-vuotiailla) skitsofreniaa sairastavilla potilailla, joiden aripipratsolialtistus oli 5-30 mg korkeintaan 6 vuoden ajan, matalan seerumin prolaktiinipitoisuuden insidenssi oli tytöillä 25,6 % (< 3 ng/ml) ja pojilla 45,0 % (< 2 ng/ml).

Kahdessa nuorilla (13-17-vuotiailla) tehdyssä pitkäkestoisessa tutkimuksessa skitsofreniaa ja kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien, aripipratsolilla hoidettujen potilaiden seerumin matalien prolaktiinarvojen esiintyvyys oli tytöillä 37,0 % (< 3 ng/ml) ja pojilla 59,4 % (< 2 ng/ml).

Tyyppin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaiheet 13-vuotiailla ja sitä vanhemmilla nuorilla
Haittavaikutukset olivat tyyppin I kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastaneilla nuorilla frekvenssiltään ja tyypiltään samankaltaisia kuin aikuisilla lukuun ottamatta seuraavia reaktioita: hyvin yleisistä ($\geq 1/10$) haittavaikutuksista uneliaisuus (23,0 %), ekstrapyramidaalihäiriö (18,4 %), akatisia (16,0 %) ja uupumus (11,8 %); yleisistä haittavaikutuksista ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ylävatsakipu, sydämensykkeen tiheneminen, painonnousu, ruokahalun lisääntyminen, lihasten nykiminen ja dyskinesia.

Seuraavilla haittavaikutuksilla saattoi olla annos-vastesuhde: ekstrapyramidaalihäiriö (ilmaantuvuudet 10 mg: 9,1 %, 30 mg: 28,8 %, lumelääke: 1,7 %) ja akatisia (ilmaantuvuudet 10 mg: 12,1 %, 30 mg: 20,3 %, lumelääke: 1,7 %).

Keskimääräiset painon muutokset olivat tyyppin I kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastaneilla nuorilla viikoilla 12 ja 30 aripipratsoliryhmässä 2,4 kg ja 5,8 kg ja lumeryhmässä 0,2 kg ja 2,3 kg.

Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla pediatriisilla potilailla uneliaisuutta ja uupumusta havaittiin useammin kuin skitsofreniapotilailla.

Niillä kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla pediatriisilla 10–17-vuotiailla potilailla, jotka olivat altistuneet aripipratsolille enintään 30 viikkoa, matalan seerumin prolaktiinitason insidenssi oli naisilla 28,0 % (< 3 ng/ml) ja miehillä 53,3 % (< 2 ng/ml).

Pelihimo ja muut impulssikontrollihäiriöt

Pelihimoa, hyperseksuaalisuutta, pakonomaista ostelua sekä ahmimista tai pakonomaista syömistä saattaa ilmetä potilailla, joita hoidetaan aripipratsolilla (katso kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea.

4.9 Yliannostus

Oireet ja merkit

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilla olon aikana aikuispotilaat ovat ottaneet pelkkää aripipratsolia tahallaan tai vahingossa yliannoksena aina 1 260 mg:n annokseen asti ilman kuolemantapauksia.

Potentiaalisesti lääketieteellisesti merkittävää letargiaa, verenpaineen nousua, uneliaisuutta, takykardiaa, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia on esiintynyt yliannostuksen yhteydessä. Lisäksi

tapauksia pelkästä aripipratsolin yliannostuksesta (195 mg:n annokseen asti) on kuvattu lapsilla ilman kuolemantapauksia. Yliannostus aiheutti potentiaalisesti vakavia oireita, kuten uneliaisuutta, tilapäistä tajuttomuutta ja ekstrapyramidaalioireita.

Yliannostuksen hoito

Yliannostuksen hoidon on keskityttävä elintoimintoja tukeviin hoitotoimenpiteisiin, joihin kuuluvat hengitysteiden pitäminen avoimina, happihoito ja tekohengitys, sekä oireiden hoitoon. Muiden lääkevalmisteiden mahdollinen osuus on otettava huomioon. Sydämen ja verenkierron monitorointi on aloitettava heti, ja siihen tulee kuulua jatkuva EKG-rekisteröinti mahdollisten rytmihäiriöiden havaitsemiseksi. Aripipratsolin varman yliannostuksen tai yliannostusepäilyn jälkeen on jatkettava huolellista lääketieteellistä seurantaa ja tarkkailua, kunnes potilas toipuu.

Tunnin kuluttua aripipratsoliannoksesta annettu aktiivihiili (50 g) pienensi aripipratsolin C_{max} -arvoa noin 41 % ja AUC-arvoa noin 51 %, mikä viittaa siihen, että hiili saattaa olla tehokasta yliannostuksen hoidossa.

Hemodialyysi

Hemodialyysin vaikutuksista aripipratsolin yliannostuksen hoidossa ei ole tutkimustietoa, mutta hemodialyysistä ei todennäköisesti ole hyötyä yliannostuksen hoidossa, koska aripipratsoli sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosilääkkeet, muut psykoosilääkkeet, ATC-koodi: N05AX12

Vaikutusmekanismi

Aripipratsolin tehon skitsofrenian ja tyypin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa on arveltu välittyvän yhdistetyn osittaisen dopamiini-D2- ja serotoniini-5HT1a-reseptoriagonismin ja serotoniini-5HT2a-reseptoriantagonismin kautta. Aripipratsolilla oli antagonistin ominaisuudet dopaminergisen hyperaktiivisuuden eläinkoemallissa ja agonistin ominaisuudet dopaminergisen hypoaktiivisuuden eläinkoemalleissa. Aripipratsolilla oli voimakas kiinnittymistäipumus *in vitro* dopamiini-D2- ja -D3-, serotoniini-5HT1a- ja -5HT2a-reseptoreihin ja kohtalainen affiniteetti dopamiini-D4-, serotoniini-5HT2c- ja -5HT7-, alfa1-adrenergisiin ja histamiini-H1-reseptoreihin. Aripipratsolilla oli myös kohtalainen kiinnittymistäipumus serotoniinin takaisinottokohtaan, mutta ei mainittavaa affiniteettia muskariinireseptoreihin. Yhteisvaikutukset muiden kuin dopamiini- ja serotoniinireseptorien alaryhmiin kuuluvien reseptorien kanssa saattavat selittää osan aripipratsolin muista kliinisistä vaikutuksista.

Kun terveille koehenkilöille annettiin 0,5–30 mg aripipratsolia kerran päivässä 2 viikon ajan, positroniemissiotomografiassa havaittiin, että ^{11}C -raklopridin, spesifisen D2/D3-reseptorin ligandin, sitoutuminen nucleus caudatukseen ja putameniini väheni annoksesta riippuvaisesti.

Kliininen teho ja turvallisuus

Aikuiset

Skitsofrenia

Kolmessa lyhytaikaisessa (4–6 viikkoa) lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joihin osallistuneilla 1 228 aikuisella skitsofreniapotilaalla oli positiivisia tai negatiivisia oireita, aripipratsoli lievitti psykoottisia oireita tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin lumevalmiste.

Aripipratsoli ylläpitää tehokkaasti kliinistä hoitovastetta niiden aikuispotilaiden jatkohoidossa, joilla on saavutettu hoitovaste hoidon alussa. Haloperidoliin vertailevassa tutkimuksessa hoitovaste säilyi 52 viikon ajan molemmissa ryhmissä yhtä suurella osalla hoitovasteen saavuttaneista potilaista (aripipratsoliryhmässä 77 % ja haloperidoliryhmässä 73 %). Tutkimuksessa loppuun asti mukana

olleiden potilaiden osuus oli merkitsevästi suurempi aripipratsoliryhmässä (43 %) kuin haloperidoliryhmässä (30 %). Eri arviointiasteikoilla, kuten PANSS ja MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale), saadut todelliset piste-arvot, joita käytettiin sekundaarisina tulomuuttujina, paranivat merkitsevästi enemmän kuin haloperidolia saaneilla potilailla.

Lumekontrolloidussa 26 viikon tutkimuksessa, johon osallistuneiden kroonista skitsofreniaa sairastavien aikuispotilaiden tila oli vakaa, aripipratsoli vähensi relapseja merkitsevästi enemmän kuin lume, relapsien osuus oli aripipratsoliryhmässä 34 % ja lumeryhmässä 57 %.

Painonnousu

Aripipratsolin ei ole kliinisissä tutkimuksissa havaittu aiheuttavan kliinisesti merkittävää painonnousua. Olantsapiiniin vertailevassa 26 viikon monikansallisessa kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 314 aikuisikäistä skitsofreniapotilasta ja jossa painonnousu oli primaarinen tulomuuttuja, vähintään 7 prosentin painonnousu lähtötasoon verrattuna (vähintään 5,6 kg, kun lähtöpainon keskiarvo oli ~80,5 kg) oli merkitsevästi harvinaisempaa aripipratsoliryhmässä (n = 18 tai 13 % arviointikelpoisista potilaista) kuin olantsapiiniryhmässä (n = 45 tai 33 % arviointikelpoisista potilaista).

Rasva-ainearvot

Meta-analyysi, joka tehtiin rasva-ainearvoista aikuisilla tehdyissä plasebokontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, ei osoittanut aripipratsolin aiheuttavan kliinisesti merkittäviä muutoksia kokonaiskolesteri-, triglyseridi-, HDL- tai LDL-arvoissa.

Prolaktiini

Prolaktiinitasoja arvioitiin kaikkien tutkimusten kaikilla aripipratsoliannoksilla (n = 28 242). Hyperprolaktinemia eli kohonneen prolaktiinipitoisuuden ilmaantuvuus oli aripipratsolilla hoidetuilla potilailla (0,3 %) samankaltainen lumelääkkeellä hoidettuihin verrattuna (0,2 %). Aripipratsolia saavilla potilailla nousun alkamisen mediaaniaika oli 42 päivää ja mediaanikesto 34 päivää.

Hypoprolaktinemia eli alentuneen prolaktiinipitoisuuden ilmaantuvuus oli aripipratsolilla hoidetuilla potilailla 0,4 % verrattuna lumelääkkeellä hoidettujen potilaiden 0,02 %:iin. Aripipratsolia saavilla potilailla laskun alkamisen mediaaniaika oli 30 päivää ja mediaanikesto 194 päivää.

Tyyppin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaiheet

Kahdessa 3 viikon, vaihtuva-annoksisessa, lumekontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli maaninen tai sekamuotoinen tyyppin I kaksisuuntainen mielialahäiriö, aripipratsoli vähensi ylivoimaisesti tehokkaammin maniaoireita 3 viikon aikana kuin lumevalmiste. Näissä tutkimuksissa potilailla oli tai ei ollut psykoottisia piirteitä ja tauti oli tai ei ollut nopeasyklinen. Yhdessä 3 viikon kiinteä-annoksisessa, lumekontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli maaninen tai sekamuotoinen tyyppin I kaksisuuntainen mielialahäiriö, aripipratsoli ei ollut ylivoimaisesti tehokkaampi kuin lumevalmiste.

Kahdessa 12 viikon lume- ja aktiivikontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli maaninen tai sekamuotoinen tyyppin I kaksisuuntainen mielialahäiriö, ja johon liittyi tai ei liittynyt psykoottisia piirteitä, aripipratsoli oli ylivoimaisesti tehokkaampi viikolla 3 kuin lumevalmiste ja hoitovaste säilyi 12 viikon ajan samanveroisena kuin litium- tai haloperidolihoitolla.

Aripipratsolilla osoitettiin myös saavutettavan maniapotilaiden symptomaattinen remissio 12 viikon ajan yhtä suurella osalla hoitovasteen saavuttaneista potilaista kuin litium- tai haloperidolihoitolla. Yhdessä 6 viikon lumekontrolloidussa tutkimuksessa potilaat, joilla oli maaninen tai sekamuotoinen tyyppin I kaksisuuntainen mielialahäiriö, johon liittyi tai ei liittynyt psykoottisia piirteitä, ja jotka olivat osittain non-responsiivisia terapeuttisilla seerumpitoisuuksilla litium- tai valproaattimonoterapialle 2 viikon ajan, lisäämällä aripipratsoli lisähoidoksi saavutettiin ylivoimainen teho maniaoireiden vähenemisessä verrattuna litium- tai valproaattimonoterapiaan.

Yhdessä 26 viikon lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jota seurasi 74 viikon jatkohoito, maniapotilaat, jotka saavuttivat aripipratsolihoitolla remission vakaan vaiheen aikana ennen randomisointia, aripipratsoli osoittautui ylivoimaisesti tehokkaammaksi kuin lumevalmiste kaksisuuntaisen mielialahäiriön uusiutumisen estossa, ensisijaisesti maniavaiheen uusiutumisen

estossa, muttei osoittautunut ylivoimaisesti tehokkaammaksi masennusvaiheen uusiutumisen estossa kuin lumevalmiste.

Lumekontrolloidussa 52 viikon tutkimuksessa oli mukana potilaita, joilla oli parhaillaan tyypin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön maaninen tai sekamuotoinen vaihe ja joilla saavutettiin pitkäkestoinen remissio (YMRS- ja MADRS-asteikoista kokonaispistemäärä ≤ 12) aripipratsolilla (10–30 mg/vrk), jota annettiin litium- tai valproaattihoidon lisänä 12 peräkkäisen viikon ajan. Lisähoitona annettu aripipratsoli osoittautui lumelääkettä paremmaksi: aripipratsoli pienensi kaksisuuntaisen mielialahäiriön uusiutumisen riskiä 46 % (riskitiheysuhde, hazard ratio 0,54) ja maniaivaiheen uusiutumisen riskiä 65 % (riskitiheysuhde 0,35). Aripipratsolin ei kuitenkaan osoitettu estävän masennuksen uusiutumista lumelääkettä paremmin. Lisähoitona annettu aripipratsoli osoittautui lumelääkettä paremmaksi myös toissijaisella tulosmittarilla eli manian vaikeusastetta kuvaavalla CGI-BP-arviointiasteikolla (Clinical Global Impression Bipolar). Tutkimuspotilaat saivat joko avointa litiumhoitoa tai valproaattimonoterapiaa, ja tavoitteena oli selvittää hoitovasteen osittaista puuttumista. Potilaat vakaannutettiin antamalla aripipratsolin ja saman mielialantasajaan yhdistelmää vähintään 12 peräkkäisen viikon ajan. Sitten vakaantuneet potilaat satunnaistettiin jatkamaan hoitoa samalla mielialantasajalla sekä kaksoissokkoutetusti joko aripipratsolilla tai lumelääkkeellä.

Satunnaistamisvaiheessa arvioitiin neljää mielialantasajaan yhdistelmähoitoa: aripipratsoli + litium, aripipratsoli + valproaatti, lumelääke + litium, lumelääke + valproaatti. Minkä tahansa mielialavaiheen uusiutumisprosentti oli Kaplan-Meir-menetelmällä arvioituna lisähoitoryhmittäin seuraavanlainen: 16 % aripipratsoli + litium -ryhmässä ja 18 % aripipratsoli + valproaatti -ryhmässä verrattuna 45% lumelääke + litium -ryhmässä ja 19 % lumelääke + valproaatti -ryhmässä.

Pediatriset potilaat

Skitsofrenia nuorilla

Kuusi viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistuneilla 302 nuorella (13–17-vuotiaalla) skitsofreniapotilaalla oli positiivisia tai negatiivisia oireita, aripipratsoli lievitti psykoottisia oireita tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin lumevalmiste.

Osa-analysissa koskien nuoria 15–17-vuotiaita potilaita, jotka edustivat 74 % osallistuneiden kokonaismäärästä, havaittiin vaikutuksen säilyvän 26-viikkoisen laajennetun avoimen tutkimuksen ajan.

60–89 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa skitsofreniaa sairastavilla nuorilla (n = 146, ikä 13-17 vuotta) aripipratsoli- ja lumelääkeryhmän välillä havaittiin tilastollisesti merkitsevä ero psykoottisten oireiden palaamisessa (relapseja aripipratsoliryhmässä 19,39 %:lla ja lumelääkeryhmässä 37,50 %:lla). Kokonaisriskisuhteen (HR) pistearvio kaikki tutkittavat mukaan lukien oli 0,461 (95 % luottamusväli, 0,242–0,879). Alaryhmäanalyyseissä riskisuhteen pistearvio oli 13–14-vuotiailla 0,495 ja 15–17-vuotiailla 0,454. Nuoremmissa ikäryhmässä (13–14-vuotiaat) riskisuhdearvio ei pienestä tutkittavien määrästä johtuen (aripipratsoli, n = 29; lumelääke, n = 12) kuitenkaan ollut tarkka eikä luottamusväli tälle arviolle (0,151– 1,628) anna mahdollisuutta vetää johtopäätöksiä hoitovaikutuksen suhteen. Vanhemmassa ikäryhmässä (aripipratsoli, n = 69; lumelääke, n = 36) luottamusväli oli 0,242–0,879 ja näillä potilailla hoitovaikutus siis havaittiin.

Tyypin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniaivaiheet lapsilla ja nuorilla

Aripipratsolia tutkittiin 30 viikkoa kestäneessä, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistuneilla 296:lla 10-17-vuotiaalla lapsella ja nuorella oli DSM-IV-kriteerien mukainen tyypin I kaksisuuntaisen mielialahäiriö, jonka maanisiin tai sekamuotoisiin vaiheisiin saattoi liittyä psykoottisia piirteitä, ja joiden YMRS-lähtöpisteet olivat ≥ 20 . Niistä potilaista, jotka otettiin mukaan tehon primaarianalyyysiin, 139:llä oli samanaikainen tarkkaavuus- ja ylivilkkaushäiriön (ADHD) diagnoosi.

Aripipratsoli oli lumelääkettä tehokkaampi tarkasteltaessa YMRS-kokonaispistemäärän muutosta lähtötilanteesta viikoille 4 ja 12. Post hoc -analyysissä paraneminen lumelääkkeeseen nähden oli huomattavampaa niillä potilailla, joilla oli samanaikainen ADHD, kuin niillä, joilla sitä ei ollut. Viimeksi mainituilla potilailla ei havaittu eroa lumelääkkeeseen nähden. Uusiutumisen estoa ei ole vahvistettu.

Yleisimmät hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat olivat 30 mg:n annosta saaneilla potilailla ekstrapyramidaalihäiriö (28,3 %), uneliaisuus (27,3 %), päänsärky (23,2 %) ja pahoinvointi (14,1 %). Keskimääräinen painonnousu oli 30 viikon hoitajaksolla 2,9 kg aripipratsolia saaneilla potilailla ja 0,98 kg lumelääkettä saaneilla.

Pediatristen potilaiden autistiseen häiriöön liittyvä ärtyneisyys (ks. kohta 4.2)

Aripipratsolia tutkittiin 6–17-vuotiaiden potilaiden kahdessa kahdeksan viikkoa kestäneessä, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa (toisessa joustava annos oli 2–15 mg/vrk ja toisessa kiinteä annos oli joko 5, 10 tai 15 mg/vrk) sekä yhdessä 52 viikkoa kestäneessä avoimessa tutkimuksessa. Aloitusannos näissä tutkimuksissa oli 2 mg/vrk, ja se nostettiin viikon jälkeen 5 mg:aan/vrk. Annosta lisättiin viikoittain 5 mg:lla/vrk, kunnes tavoiteltu annos saavutettiin. Yli 75 % potilaista oli alle 13-vuotiaita. Aripipratsoli osoittautui vertailussa tilastollisesti tehokkaammaksi kuin lumelääke, kun arvioitiin ärtyneisyyttä (Aberrant Behaviour Checklist -listan ala-asteikolla). Tämän tuloksen kliinistä merkityksellisyyttä ei kuitenkaan ole vahvistettu. Turvallisuusprofiilissa havaittiin painonnousua ja prolaktiinitasojen muutoksia. Pitkäaikaisen turvallisuutta koskevan tutkimuksen kesto rajoitettiin 52 viikkoon. Kun tutkimustulokset yhdistettiin, matalien seerumin prolaktiinitasojen esiintyvyys oli aripipratsolia saaneilla naispotilailla 58,7 % (27/46, < 3 ng/ml) ja miespotilailla 86,6 % (258/298, < 2 ng/ml). Lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa keskimääräinen painonnousu oli 0,4 kg lumelääkettä ja 1,6 kg aripipratsolia saaneilla.

Aripipratsolia on tutkittu myös lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, joka koski pitkäaikaista ylläpitohoitoa. Aripipratsolihoitoon (2–15 mg/vrk) 13–26 viikon vakiinnuttamisvaiheen jälkeen osalle stabiiliin vasteen saaneista jatkettiin aripipratsolihoitoa ja osalle vaihdettiin aripipratsolin tilalle lumelääke seuraaviksi 16 viikoksi. Viikolla 16 Kaplan-Meir-menetelmällä arvioituna relapsi ilmeni 35 %:lla aripipratsoliryhmässä ja 52 %:lla lumelääkeryhmässä; relapsin riskitehyyssuhde (aripipratsoli/lumelääke) oli 16 viikon ajanjaksolla 0,57 eli ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Hoidon vakiinnuttamisvaiheessa (enintään 26 viikkoa) tutkittavien paino nousi aripipratsoliryhmässä keskimäärin 3,2 kg ja jälkimmäisessä 16 viikon hoitovaiheessa keskimäärin 2,2 kg lisää aripipratsoliryhmässä ja 0,6 kg lumelääkeryhmässä. Ekstrapyramidaalioireita ilmoitettiin lähinnä hoidon vakiinnuttamisvaiheessa 17 %:lla potilaista; vapinaa 6,5 %:lla.

Touretten oireyhtymään liittyvät tic-oireet pediatriisilla potilailla (ks. kohta 4.2)

Aripipratsolin tehoa tutkittiin Touretten oireyhtymää sairastavilla pediatriisilla tutkittavilla (aripipratsoli: n = 99, lumelääke: n = 44) satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa, kahdeksan viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa käytettiin kiinteään annokseen ja painoon perustuvan hoitoryhmän asetelmaa. Annosalue oli 5 – 20 mg/vrk ja aloitusannoksena oli 2 mg. Tutkittavat olivat 7 - 17-vuotiaita, ja heidän keskimääräinen tic-oireiden kokonaispistemääränsä (Total Tic Score) lähtötilanteessa oli 30 Yale Global Tic Severity Scale -asteikolla (TTS-YGTSS-pistemäärä). Aripipratsolihoitossa TTS-YGTSS-pistemäärä väheni 13,35 pisteellä lähtötasolta viikolle 8 pienen annoksen ryhmässä (5 mg tai 10 mg) ja 16,94 pisteellä suuren annoksen ryhmässä (10 mg tai 20 mg). Lumelääkeryhmässä pistemäärä väheni 7,09 pisteellä.

Etelä-Koreassa tehdyssä 10 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa aripipratsolin tehoa Touretten oireyhtymää sairastavilla pediatriisilla tutkittavilla (aripipratsoli: n = 32, lumelääke: n = 29) arvioitiin myös joustavalla annoksella, jonka vaihteluväli oli 2 – 20 mg/vrk, ja aloitusannos oli 2 mg. Tutkittavat olivat 6 - 18-vuotiaita, ja heidän keskimääräinen TTS-YGTSS-pistemääränsä lähtötilanteessa oli 29.

Aripipratsoliryhmässä TTS-YGTSS-pistemäärä väheni 14,97 pisteellä lähtötasolta viikolle 10 ja lumelääkeryhmässä 9,62 pisteellä.

Kummassakaan lyhytkestoisessa tutkimuksessa tehoon liittyvien tulosten kliinistä merkittävyyttä ei ole vahvistettu, kun otetaan huomioon hoitovaikutuksen suuruusluokka suureen lumelääkevaikutukseen

verrattuna ja psykososiaalista toimintakykyä koskevien vaikutusten epäselvyys. Aripipratsolin tehoa ja turvallisuutta koskevia pitkän aikavälin tietoja ei ole saatavilla tämän oirekuvaltaan vaihtelevan häiriön osalta.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset aripipratsolin referenssivalmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa skitsofreniassa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Aripipratsoli imeytyy hyvin, ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 3–5 tunnin kuluessa annostelusta. Aripipratsolilla on hyvin vähäinen alkureitin aineenvaihdunta. Tablettimuodon absoluuttinen oraalinen hyötyosuus on 87 %. Rasvainen ateria ei vaikuta aripipratsolin farmakokinetiikkaan.

Jakautuminen

Aripipratsoli jakautuu laajalti koko elimistöön, ja sen laskettu jakautumistilavuus on 4,9 l/kg, mikä viittaa laajaan ekstravaskulaariseen jakautumiseen. Terapeuttisina pitoisuuksina aripipratsoli ja dehydroaripipratsoli sitoutuvat yli 99-prosenttisesti seerumin proteiineihin, pääasiassa albumiiniin.

Biotransformaatio

Aripipratsoli metaboloituu suureksi osaksi maksassa, pääasiassa kolmea metaboloitumisreittiä pitkin: dehydrogenaation, hydroksylaation ja N-dealkylaation kautta. *In vitro* -tutkimusten perusteella CYP3A4- ja CYP2D6-entsyymit vastaavat aripipratsolin dehydrogenaatiosta ja hydroksylaatiosta, ja CYP3A4 katalysoi N-dealkylaation. Aripipratsoli on valmisteen vallitseva osa systeemissä verenkierrassa. Vakaan tilan aikana aktiivisen metaboliitin, dehydroaripipratsolin, osuus aripipratsolin AUC-arvosta plasmassa on noin 40 %.

Eliminaatio

Aripipratsolin eliminoitumisen puoliintumisajan keskiarvo on nopeilla CYP2D6-metaboloijilla noin 75 tuntia ja hitailla CYP2D6-metaboloijilla noin 146 tuntia.

Aripipratsolin kokonaispuhdistuma on 0,7 ml/min/kg, ja se tapahtuu pääasiassa maksan kautta. [¹⁴C]-merkityn aripipratsolin oraalisen kerta-annoksen jälkeen noin 27 % annetusta radioaktiivisesta annoksesta erittyi virtsaan ja noin 60 % ulosteeseen. Alle 1 % muuttumattomasta aripipratsolista erittyi virtsaan ja noin 18 % todettiin muuttumattomana ulosteessa.

Pediatriset potilaat

Aripipratsolin ja dehydroaripipratsolin farmakokinetiikka 10–17-vuotiailla lapsipotilailla oli samankaltainen kuin aikuisilla, huomioiden eroavaisuudet kehonpainossa.

Farmakokinetiikka erityispotilasryhmissä

Iäkkäät

Aripipratsolin farmakokinetiikassa ei ole eroja terveiden iäkkäiden ja nuorempien aikuisten välillä, eikä iällä ole havaittavaa vaikutusta skitsofreniapotilaiden populaatiofarmakokineettisessä analyysissä.

Sukupuoli

Aripipratsolin farmakokinetiikassa ei ole eroja terveiden miesten ja naisten välillä, eikä sukupuolella ole havaittavaa vaikutusta skitsofreniapotilaiden populaatiofarmakokineettisessä analyysissä.

Tupakointi

Populaatiofarmakokineettisessä arvioinnissa ei ole havaittu viitteitä kliinisesti merkitsevistä tupakoinnin vaikutuksista aripipratsolin farmakokinetiikkaan.

Rotu

Aripipratsolin farmakokinetiikassa ei havaittu eri rotujen välisiä eroja populaatiofarmakokineettisessä arvioinnissa.

Munuaisten vajaatoiminta

Aripipratsolin ja dehydroaripipratsolin farmakokineettisten ominaisuuksien todettiin olevan samanlaiset vaikean munuaissairauden aikana ja terveillä nuorilla koehenkilöillä.

Maksan vajaatoiminta

Eriasteista maksakirroosia (Child-Pugh-luokka A, B tai C) sairastavien potilaiden kerta-annostutkimuksessa maksan vajaatoiminnan ei havaittu vaikuttavan merkitsevästi aripipratsolin eikä dehydroaripipratsolin farmakokinetiikkaan. Tutkimuksessa oli kuitenkin mukana vain 3 potilasta, joilla oli C-luokan maksakirroosi, mikä on liian pieni määrä, jotta sen perusteella voitaisiin tehdä johtopäätöksiä tämän potilasryhmän metaboloimiskyvystä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Toksikologisesti merkitseviä vaikutuksia havaittiin vain annos- tai altistustasoilla, jotka ylittivät riittävästi ihmisen enimmäisannostuksen tai altistuksen, viitaten siihen, että vaikutukset olivat vähäisiä tai niillä ei ollut kliinistä merkitystä. Näitä olivat: annoksesta riippuva lisämunuaiskuoreen kohdistuva toksisuus (lipofuskiinipigmentin kumuloituminen ja/tai parenkyymisolukato) rotilla 104 viikon kuluttua annostasolla 20–60 mg/kg/vrk (3–10-kertainen verrattuna vakaan tilan AUC:n keskiarvoon ihmisen suositellun enimmäisannoksen aikana) ja lisämunuaiskuoren karsinoomien ja yhdessä esiintyneiden lisämunuaiskuoren adenoomien ja karsinoomien lisääntyminen naarasrotilla annostasolla 60 mg/kg/vrk (10-kertainen verrattuna vakaan tilan AUC:n keskiarvoon ihmisen suositellun enimmäisannoksen aikana). Suurin altistustaso, joka ei aiheuttanut kasvaimia naarasrotille, oli 7-kertainen verrattuna ihmisten altistukseen suositeltua annostusta käytettäessä.

Lisäksi apinoilla todettiin aripipratsolin hydroksimetaboliittien sulfaattikonjugaateista johtuvaa sappikivitautia toistuvien oraalisten annosten jälkeen annostasolla 25–125 mg/kg/vrk (1–3-kertainen verrattuna vakaan tilan AUC:n keskiarvoon ihmisten suositellun hoitoannoksen aikana tai 16–81-kertainen verrattuna ihmisen suositeltuun enimmäisannokseen ilmaistuna yksikköinä mg/m²). Aripipratsolin hydroksimetaboliittien sulfaattikonjugaattien pitoisuus ihmisen sapessa oli kuitenkin suurimmalla ehdotetulla annostasolla, 30 mg/vrk, enintään 6 % apinoiden sapessa tavatusta pitoisuudesta 39 viikkoa kestäneen tutkimuksen aikana ja jää selvästi (6 %) niiden *in vitro* -liukoisuusrajan alapuolelle.

Nuorilla rotilla ja koirilla suoritetuissa toistuvan annostelun tutkimuksissa havaittiin, että aripipratsolin toksisuusprofiili oli verrattavissa täysikasvuisten eläinten toksisuusprofiiliin, eikä todisteita neurotoksisuudesta tai haitallisista vaikutuksista kehitykseen löytynyt.

Täyden vakioidun genotoksisuustestisarjan tulosten perusteella aripipratsoli ei ollut genotoksinen. Aripipratsoli ei heikentänyt fertiiliteettiä lisääntymistoksisuutta mittaavissa tutkimuksissa. Sikiön-/alkionkehitykseen kohdistuvaa toksisuutta, kuten annoksesta riippuvaa luutumisen hidastumista sikiöillä ja mahdollisia teratogeenisiä vaikutuksia, todettiin rotilla annostasolla, joiden aikaansaama altistus alitti terapeuttisen altistustason (AUC-arvon perusteella), ja kaniineilla annostasolla, joiden aikaansaama altistus oli 3- ja 11-kertainen verrattuna suositellun enimmäishoitoannoksen aikaansaamaan tasapainotilan AUC:n keskiarvoon. Emoon kohdistuvaa toksisuutta esiintyi samoilla annostasolla, jotka aiheuttivat sikiön-/alkionkehitykseen kohdistuvaa toksisuutta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti,
mikrokiteinen selluloosa,
maissitärkkelys,
keltainen rautaoksidi (E172) (5 mg ja 15 mg),
punainen rautaoksidi (E172) (10 mg ja 30 mg),
hydroksipropyyliselluloosa,
kroskarmelloosinatrium,
magnesiumstearaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

OPA/Al/PVC/Al läpipainopakkaukset.

OPA/Al/PVC/Al yksittäispakatut läpipainopakkaukset (5 mg, 10 mg ja 15 mg).

5 mg

Pakkauskoot: 10, 14, 28, 28 x 1, 30, 49, 56 ja 98 tablettia.

10 mg

Pakkauskoot: 10, 14, 28, 28 x 1, 30, 49, 56 ja 98 tablettia.

15 mg

Pakkauskoot: 10, 14, 28, 28 x 1, 30, 49, 56 ja 98 tablettia.

30 mg

Pakkauskoot: 10, 14, 30, 49, 56 ja 98 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

5 mg:	32322
10 mg:	32323
15 mg:	32324
30 mg:	32326

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.2.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.2.2019